

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 169 709**

(21) Número de solicitud: 200150056

(51) Int. Cl.⁷: C07D 307/87

C07C 253/30

C07C 255/56

A61K 31/343

(12)

SOLICITUD DE PATENTE

A1

(22) Fecha de presentación: **25.10.1999**

(71) Solicitante/s: **H. LUNDBECK A/S**
9, Otiliaavej
DK-2500 Valby Copenhagen, DK

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **01.07.2002**

(72) Inventor/es: **Rock, Michael Harold;**
Petersen, Hans y
Ellegaard, Peter

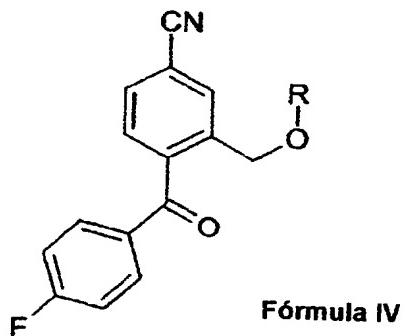
(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.07.2002

(74) Agente: **Díez de Rivera de Elzaburu, Alfonso**

(54) Título: **Método para la preparación de citalopram.**

(57) Resumen:

Método para la preparación de citalopram. Un método para la preparación de citalopram, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV), en donde R es alquilo C₁₋₆, acilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo o arilsulfonilo, con haluro de 3-(N,N-dimetilamino)-propil-magnesio, para preparar citalopram.



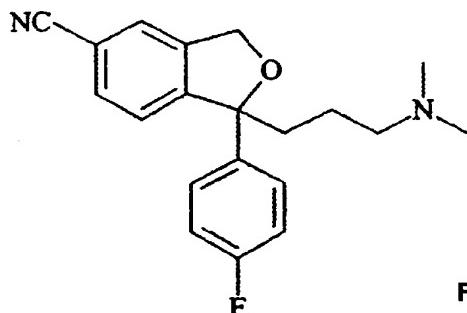
DESCRIPCION

Método para la preparación de citalopram.

5 La presente invención se refiere a un método para la preparación del fármaco antidepresivo, muy conocido, citalopram, 1-[3-(dimetilamino) propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo.

Antecedentes de la invención

10 El citalopram es un fármaco antidepresivo muy conocido que está comercializado desde hace algunos años y que tiene la siguiente estructura:



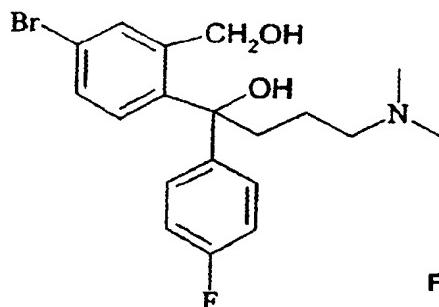
Fórmula I

15 Es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) que actúa a nivel del sistema nervioso central, por lo que tiene actividades antidepresivas. La actividad antidepresiva del compuesto ha sido descrita en varias publicaciones, por ejemplo, J. Hyttel, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*, 1982, 6, 277-295 y A. Graven, *Acta Psychiatr. Scand.*, 1987, 75, 30 478-486. Se ha descrito también que el compuesto es efectivo en el tratamiento de la demencia y de los trastornos cerebrovasculares, EP-A 474580.

35 El citalopram fue descrito por primera vez en el documento DE 2.657.271, correspondiente a la patente US 4.136.193. Esta publicación de patente describe la preparación de citalopram por un método y resume otro método que se puede usar para preparar el citalopram.

40 De acuerdo con el procedimiento descrito, se hace reaccionar el correspondiente 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo con cloruro de 3-(N,N -dimetilamino)propilo en presencia de metilsulfinilmetiluro como agente condensante. Se preparó el material de partida a partir del correspondiente derivado de 5-bromo por reacción con cianuro cuproso.

45 De acuerdo con el método, que sólo se describe en términos generales, el citalopram se puede obtener por cierre del anillo del compuesto:

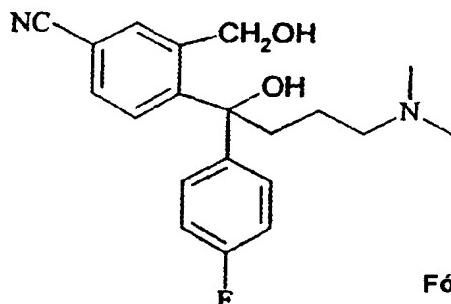


Fórmula II

50 en presencia de un agente deshidratante y subsiguiente intercambio del grupo 5-bromo por cianuro cuproso. El material de partida de la fórmula II se obtiene a partir de la 5-bromoftalida por dos reacciones sucesivas de Grignard, esto es con cloruro de 4-fluorofenil-magnesio y cloruro de N,N-dimetilaminopropilmagnesio, respectivamente.

Un nuevo y sorprendente método y un intermedio para la preparación de citalopram están descritos en la patente de Estados Unidos No 4.650.884 de acuerdo con la cual un intermedio de la fórmula

5



10

Fórmula III

15

se somete a una reacción de cierre del anillo por deshidratación con ácido sulfúrico concentrado para obtener el citalopram. El intermedio de la fórmula III se preparó a partir de la 5-cianoftalida por dos reacciones sucesivas de Grignard, esto es con halogenuro de 4-fluorofenil-magnesio y halogenuro de N,N-dimetilaminopropil-magnesio, respectivamente.

En las solicitudes de patentes internacionales Nos. WO 98019511, WO 98019512 y WO 98019513, se describen otros procedimientos. Las solicitudes WO 98019512 y WO 98019513 se refieren a métodos en los que una 5-amino-, 5-carboxi- o 5-(sec-aminocarbonil)-ftalida se somete a dos reacciones sucesivas de Grignard, al cierre del anillo y a la conversión del derivado de 1,3-dihidroisobenzofurano resultante en el correspondiente compuesto de 5-ciano, esto es, el citalopram. La solicitud de patente internacional No. WO 98019511 describe un procedimiento para la fabricación de citalopram en el que un compuesto (4-sustituido-2-hidroximetilfenil-(4-fluorofenil) metanol se somete a un cierre del anillo y el 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofurano sustituido en la posición 5 resultante, se convierte en el correspondiente derivado de 5-ciano, que se alquila con un halogenuro de (3-dimetilamino)propilo para obtener citalopram.

Finalmente, en la patente de Estados Unidos No. 4.943.590 se describen métodos para preparar los enantiómeros individuales de citalopram a partir de los cuales parece que también se puede realizar el cierre del anillo del intermedio de la fórmula III por medio de un éster lábil con una base.

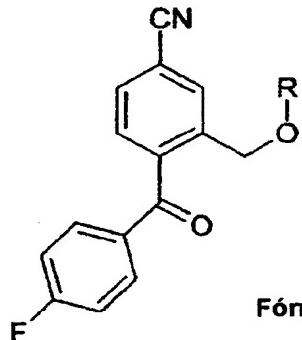
Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que se puede fabricar citalopram por un procedimiento nuevo favorable y seguro usando materiales de partida convenientes.

40 Sumario de la invención

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un nuevo método para la preparación de citalopram que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula IV

45

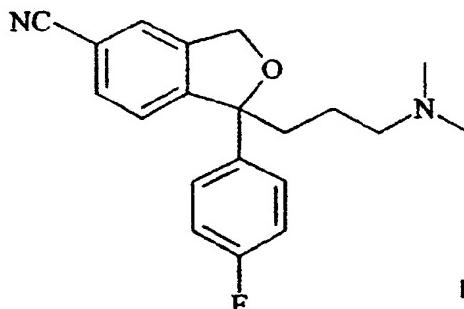
50



55

Fórmula IV

60 donde R es alquilo C₁₋₆, acilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo o arilsulfonilo, con un haluro de 3-(N,N-dimetilamino)propil-magnesio, preferiblemente cloruro de 3-(N,N-dimetilamino)-propil-magnesio, para dar citalopram



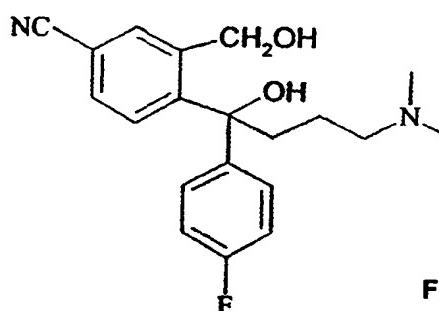
Fórmula I

que se aísla como la base o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención proporciona nuevos intermedios de la fórmula IV.

En un aspecto más, la invención se refiere a métodos para preparar los intermedios de la fórmula IV.

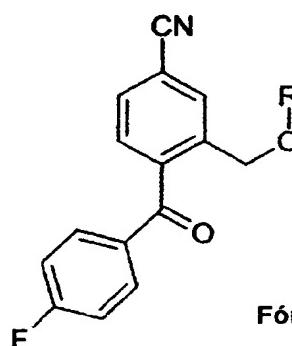
En otro aspecto más de la invención, los compuestos de la fórmula IV se usan para la preparación del compuesto racémico de la fórmula III.



Fórmula III

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica antidepresiva que contiene citalopram fabricado por el procedimiento de la invención.

⁴⁰ Por el procedimiento de la invención, se obtiene citalopram por medio de una reacción de Grignard de una sola etapa a partir de los compuestos de la fórmula IV, donde R es alquilo C₁₋₆, acilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo o arilsulfonilo.

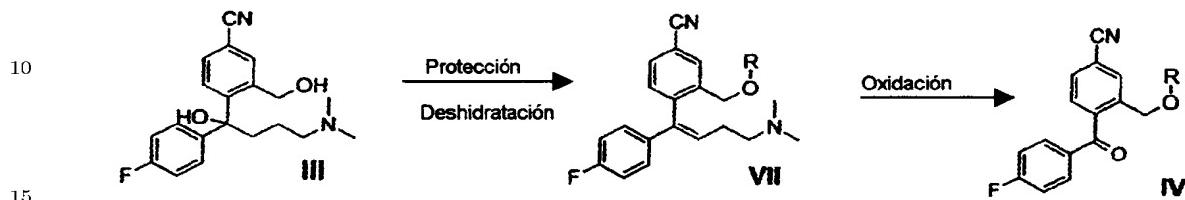


Fórmula IV

Sorprendentemente, el producto de la reacción de Grignard cierra el anillo espontáneamente y directamente hasta citalopram, y por tanto la reacción del compuesto de la fórmula IV con el reactivo de Grignard lleva al citalopram en una etapa.

Además, de acuerdo con la invención los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar por tres métodos diferentes.

Uno de estos métodos incluye la protección del hidroximethylalcohol dcl (4-ciano-2-hidroximetylfenil)(4-fluorofenil)metanol de la fórmula VI:



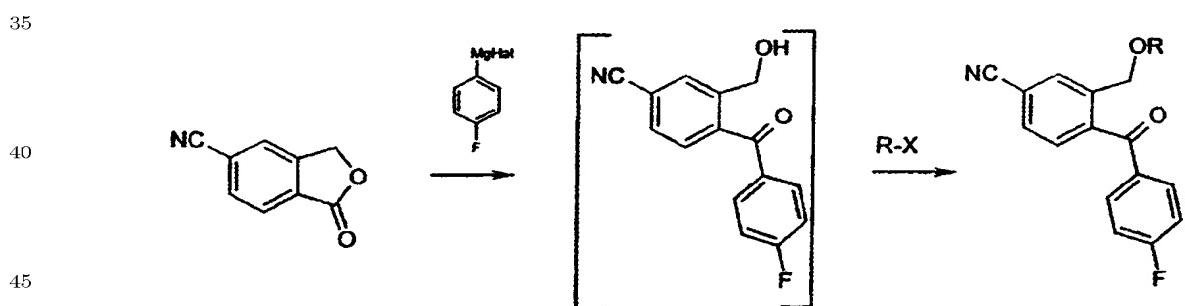
seguida por una oxidación para obtener los compuestos de la fórmula IV, donde R es alquilo C₁₋₆, acilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo o arilsulfonilo.

²⁰ La oxidación de los compuestos de la fórmula V, se puede realizar por cualquier agente de oxidación conveniente, preferiblemente se realiza por Na_2WO_4 .

El material de partida del compuesto de la fórmula VI se puede preparar como se describe en la solicitud de patente internacional No. PCT/DK97/00511.

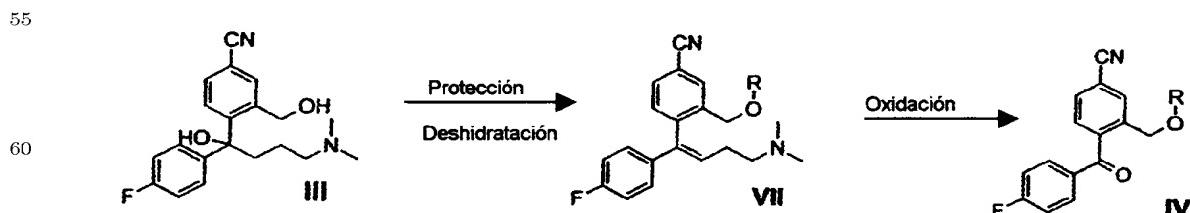
Otro método para preparar los compuestos de la fórmula IV incluye la reacción de la 5-cianoftalida con un haluro de 4-fluorofenilmagnesio, preferiblemente bromuro de 4-fluorofenilmagnesio, seguida por la reacción con R-X, donde R es como se ha definido antes y X es un grupo lábil, preferiblemente R-X es cloruro de pivaloilo, cloruro de 3,5-dimetoxibenzoilo, yoduro de metilo, bromuro de etilo, cloruro de tosilico, Me_2SO_4 o MeSO_3Cl .

La reacción se ilustra a continuación:



El material de partida, 5-cianoftalida, se puede preparar como se describe en Tirouflet, J.; *Bull. Soc. Sci. Bretagne* 26, 1959, 35.

50 De acuerdo con el tercer método para preparar el compuesto de la fórmula IV, uno de los enantiómeros del compuesto de la fórmula III, esto es, el R-enantiómero, se somete a protección y deshidratación para dar el compuesto de la fórmula VII, que se oxida para dar la cetona de la fórmula IV.



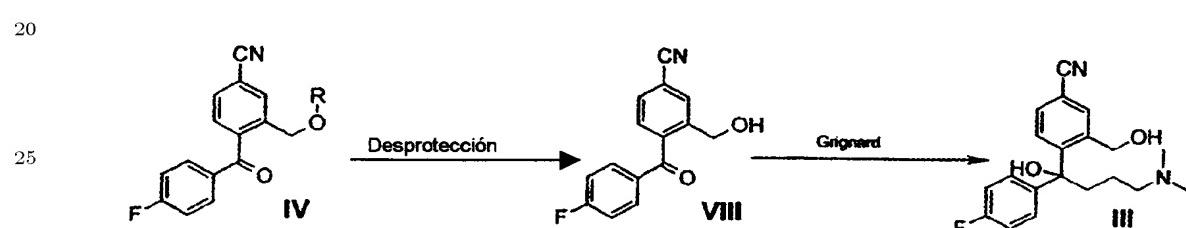
De este modo, el R-enantiómero de la fórmula III se puede usar en la preparación del citalopram racémico.

La escisión oxidativa del compuesto de la fórmula VII se efectúa por oxidación, realizada preferiblemente por MnO_4^- (permanganatos), o por ozono, RuCl_3 , OsO_4 .

El citalopram está comercializado como un fármaco antidepresivo en la forma del racemato. Sin embargo, en un futuro próximo se va a introducir también en el mercado el S-enantiómero activo de citalopram.

10 El S-enantiómero activo de citalopram se puede preparar a partir del compuesto de la fórmula III por separación del S-enantiómero y el R-enantiómero seguida por el cierre del anillo del S-enantiómero como se describe en la patente de Estados Unidos No 4.943.590. El R-enantiómero del compuesto de la fórmula III no ha sido usado previamente después de la separación.

15 Además, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, después de la conversión del R-enantiómero de la fórmula III en el compuesto de la fórmula IV no ópticamente activo, se puede preparar el compuesto racémico de la fórmula III como se ilustra a continuación:



30 El compuesto racémico de la fórmula III se puede separar en los enantiómeros ópticamente activos por el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos No. 4.943.590 obteniéndose así el S-enantiómero del compuesto de la fórmula III, que se usa en la preparación de S-citalopram. El R-enantiómero del compuesto de la fórmula III se puede reciclar una vez más en el ciclo del procedimiento descrito antes.

35 De este modo, el R-enantiómero de la fórmula III se puede convertir en S-citalopram.

Otras condiciones de reacción, disolventes, etc. para la reacciones descritas antes son las condiciones convencionales para tales reacciones y pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica.

40 A lo largo de la memoria descriptiva y reivindicaciones, el término alquilo C_{1-6} indica un grupo alquilo ramificado o sin ramificar que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive, tales como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2,2-dimetil-1-etilo y 2-metil-1-propilo.

45 El término arilo indica un grupo aromático carbocíclico monocíclico o bicíclico, tal como fenilo y naftilo, en particular fenilo o fenilo sustituido en el anillo.

El término heteroarilo indica un grupo aromático heterocíclico monocíclico o bicíclico, tal como indolilo, tienilo, pirimidilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, piridilo, y furanilo, en particular pirimidilo, indolilo, y tienilo.

50 El término acilo se usa con el significado de alquil C_{1-6} - o aril- o heteroarilcarbonilo donde alquilo C_{1-6} y arilo o heteroarilo son como se han definido antes.

El término halógeno significa cloro, bromo o yodo.

55 Preferiblemente un grupo lábil significa halogenuro o sulfonato.

En una realización preferida de la invención, R es acilo, preferiblemente pivaloilo, acetilo o benzoilo opcionalmente sustituido.

60 El compuesto de la fórmula general I se puede usar como la base libre o como una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Como sales de adición de ácido, se pueden usar las sales formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de tales sales orgánicas son las formadas con

ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bismetilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mállico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico y teofilin-acético, así como las 8-halo-teofilinas, por ejemplo la 8-bromoteofilina. Ejemplos de tales sales inorgánicas son las formadas con ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico.

Las sales de adición de ácido de los compuestos se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica. Se hace reaccionar la base o con la cantidad calculada de un ácido en un disolvente miscible en agua, tal como acetona o etanol, con subsiguiente aislamiento de la sal por concentración y enfriamiento, o con un exceso del ácido en un disolvente miscible en agua, tal como éter etílico, acetato de etilo o diclorometano, con separación espontánea de la sal.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar de cualquier modo adecuado y en cualquier forma adecuada, por ejemplo oralmente en la forma de comprimidos, cápsulas, polvos o jarabes, o parenteralmente en la forma de las soluciones estériles usuales para inyectables.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por los métodos convencionales de la técnica. Por ejemplo, los comprimidos se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con los coadyuvantes y/o diluyentes ordinarios y comprimiendo después la mezcla en una máquina de comprimir convencional. Los ejemplos de coadyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, y similares. Se puede usar cualquier otro coadyuvante o aditivos, colorantes, aromatizantes, conservantes etc. siempre que sean compatibles con los ingredientes activos.

Las soluciones para inyección se pueden preparar disolviendo el ingrediente activo y los posibles aditivos en una parte del disolvente para inyección, preferiblemente agua estéril, ajustando la solución al volumen deseado, esterilizando la solución y llenando en ampollas o viales adecuados. Se puede añadir cualquier aditivo adecuado usado convencionalmente en la técnica, tales como agentes de tonicidad, conservantes, antioxidantes, etc.

Ejemplos

La invención se ilustra además por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Ester de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[1-(4-fluoro-fenil)-1-hidroxi-metil]-bencilo

A una solución en agitación de (4-ciano-2-hidroximetilfenil) (4-fluorofenil)metanol (9,2 g, 0,037 mol) y trietilamina (4,0 g, 0,04 mol), se añadió cloruro de pivaloilo (4,2 g, 0,39 mol). Después de agitar durante 60 minutos la mezcla de reacción se vertió sobre hielo, se extrajo con éter dietílico (2 x 75 ml), se secó ($MgSO_4$), y se concentró a presión reducida para dar un aceite incoloro (12,0 g). El compuesto se purificó por cromatografía (eluyente hexano/acetato de etilo 1:9) para dar el compuesto del epígrafe (8,2 g, 70%).

¹H NMR (DMSO-D₆): 1,1 (s, 9H), 5,15 (m, 2H), 6 (bs, 1H), 6,25 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,1-7,2 (m, 2H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,7-7,9 (m, 3H).

Ejemplo 2

Ester de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[1-(4-fluoro-fenil)-metanoil]-bencilo

A una solución en agitación del éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[1-(4-fluoro-fenil)-1-hidroxi-metil]-bencilo (8,0 g, 0,025 mol) en acetato de etilo (20 ml), se añadieron una solución al 30 % en peso de peróxido de hidrógeno (10 g, 0,079 mol), $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ (0,15 g, 0,0005 mol), y (n-octil)3NCH₃HSO₄ (0,23 g, 0,0005 mol). Se calentó entonces la mezcla a refluo durante 4 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre HCl diluido, se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto cetona del epígrafe (7,8 g, 97,5 %).

Ejemplo 3

Ester de ácido acético y 5-ciano-2-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-but-1-enil]-bencilo, y la sal oxalato del mismo

5 Método 3A. Se añadió anhídrido acético (103 g, 1 mol) gota a gota a una solución en agitación de 4-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-1-hidroxi-butil]-3-hidroximetil-benzonitrilo (72 g, 0,21 mol) en acetonitrilo (438 g) a 20°C. Una vez que se hubo completado la adición se añadió cloruro de trimetilsililo (5,5 g, 0,05 mol) gota a gota (dando como resultado una reacción exotérmica y la temperatura subió de 10 20 a 28°C) y se agitó durante la noche. Se añadió entonces a la mezcla de reacción H₂SO₄ concentrado (14,5 g, 0,14 mol) y la mezcla de reacción se calentó después a 50°C durante 30 minutos (la HPLC indicó cuando se hubo completado la reacción). Después de enfriamiento se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se neutralizó con solución acuosa de amoníaco (al 23%) y se extrajo con tolueno (2 veces). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del 15 epígrafe como un aceite de color naranja pálido (69,5 g, 85%).

Se caracterizó como la sal oxalato. Una solución caliente de ácido oxálico (1 g, 0,0177 mol) en metanol (50 ml) se añadió a una solución en agitación del compuesto alqueno del epígrafe (6,63 g, 0,0173 mol) en metanol (50 ml). Después de dejar enfriar, se aislaron los cristales por filtración (7,4 g) y se lavaron con 20 metanol frío (10 ml). Punto de fusión, 168°C.

25 ¹H NMR (DMSO-D₆): 1,9 (s, 3H), 2,2 (m, 2H), 2,62 (s, 6H), 3,1 (t, J = 6,2 Hz 2H), 4,8 (s, 2H), 6,35 (t, J = 7Hz, 1H) 7,1-7,25 (m, 4H), 7,42 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,9-8 (m, 2H).

25 ¹³C; NMR (DMSO-D₆): 20,35, 24,98, 42,16, 55,54, 62,51, 111,17, 115,25, 115,59, 118,51, 124,85, 128,0, 128,187 131,32, 132,43, 132,73, 135,65, 135,99, 138,68, 142,9, 164,72,169,96.

Análisis calculado para C₂₄H₂₅N₂O₆F: C, 63,4; H, 5,53; N, 6,14. Encontrado: C, 63,1; H, 5,58; N, 6,12.

30 *Ester de ácido acético y 5-ciano-2-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-but-1-enil]-bencilo*

35 Método 3B. Se añadió anhídrido acético (1112 g, 10,8 mol) gota a gota a una solución en agitación de 4-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-1-hidroxi-butil]-3-hidroximetil-benzonitrilo (1000 g, 2,9 mol) en acetonitrilo (1000 g) a 20°C (dando como resultado una reacción exotérmica y la temperatura subió de 20 a 50°C) y se agitó durante 2 horas. Se añadió a la mezcla de reacción H₂SO₄ concentrado (300 g, 3 mol) y la mezcla de reacción se calentó entonces a 50°C durante 3 horas (la HPLC indicó cuando se hubo completado la reacción). Después de enfriar se neutralizó la mezcla de reacción con solución acuosa de amoníaco (al 25%) y se extrajo con tolueno (2 veces). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un aceite de color naranja pálido (1023 g, 40 92%).

Ejemplo 4

Ester de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-but-1-enil]-bencilo, y 45 la sal oxalato del mismo

50 Método 4A. Se añadió una solución de cloruro de pivaloilo (26,0 g, 0,215 mol) a una solución en agitación de 4-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-1-hidroxi-butil]-3-hidroximetil-benzonitrilo (72 g, 0,21 mol) y trietilamina (25,0 g, 0,247 mol) en acetonitrilo (438 g) a 20°C. Después de 60 minutos, se añadió H₂SO₄ concentrado (40 ml) gota a gota y se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante 180 minutos. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se neutralizó con amoníaco acuoso (al 25%) y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo (82 g, 96%).

55 Caracterizado como la sal oxalato, (acetona). Punto de fusión 188°C.

1H NMR (DMSO-D₆): 1,07 (s, 9H), 2,2 (m, 2H), 2,6 (s, 6H), 3,05 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,725 (d, J = 12 Hz, 1II), 4,85 (d, J = 12 Hz, 1II), 6,3 (t, J = 6,3 Hz, 1II) 7,1-7,3 (m, 4II), 7,42 (d, J = 7 Hz, 1II), 7,9-8 (m, 2H).

60 ¹³C; NMR (DMSO-D₆): 25,1, 26,71, 42,3, 55,67, 62,55, 111,21, 115,3, 115,64, 128,17 131,33, 132,28, 136,13, 138,58, 142,76, 164,4.

Análisis calculado para C₂₇H₃₁N₂O₆F: C, 65,04; H, 6,28; N, 5,62. Encontrado: C, 64,86; H, 6,63; N, 5,6.

Ester de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-but-1-enil]-bencílo, y la sal hidrocloruro del mismo

Método 4B. Se añadió una solución de cloruro de pivaloilo (30,1 g, 0,25 mol) a una solución en agitación de 4-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-1-hidroxi-butil]-3-hidroximetil-benzonitrilo (85,5 g, 0,21 mol) en acetonitrilo (290 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos adicionales, antes de añadir H₂SO₄ concentrado (32,5 g, 0,33 mol). Una vez que la adición fue completa, se calentó la reacción a 70°C durante 180 minutos. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se separó el acetonitrilo (220 ml) a presión reducida antes de neutralización con amoniaco acuoso (al 23%) y extracción con éter dietílico. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar un aceite rosa del compuesto del epígrafe (102,1 g).

Una solución del compuesto II alqueno del epígrafe (50,0 g, 0,11 mol) en metanol, se añadió a una solución en agitación de HCl anhidro en metanol (200 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos se separó el disolvente a presión reducida, se añadió éter dietílico y el sólido blanco resultante se filtró y se lavó con éter dietílico para dar la sal HCl (48,1 g). Punto de fusión = 165°C.

Ester de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-but-1-enil]-bencílo, hidrógenosulfato

Método 4C. Se añadió una solución de cloruro de pivaloilo (29 g, 0,24 mol) a una solución en agitación de 4-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-1-hidroxi-butil]-3-hidroximetil-benzonitrilo (85,5 g, 0,21 mol) en acetonitrilo (290 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos adicionales, antes de añadir H₂SO₄ concentrado (32,5 g, 0,33 mol). Una vez que la adición fue completa, se calentó la reacción a 70°C durante 180 minutos. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se separó el acetonitrilo a presión reducida, se añadió tolueno (200 ml) y se separó a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un aceite de color rosa pálido (112,4 g).

Ester de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-but-1-enil]-bencílo, hidrocloruro

Método 4D. Se añadió cloruro de pivaloilo (7,6 g, 0,63 mol) gota a gota a una solución en agitación de 4-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-1-hidroxi-butil]-3-hidroximetil-benzonitrilo (21,35 g, 0,052 mol) en acetonitrilo (21,35 g) a temperatura ambiente. Una vez que la adición fue completa, se añadió una solución de cloruro de metanosulfonio (6,1 g, 0,053 mol) en CH₂Cl₂ (50 ml), seguido por la adición de trietilamina (10,6 g, 0,105 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos más, se vertió sobre agua, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió entonces en etanol anhidro/HCl, se concentró a presión reducida y se trató con éter dietílico, y se filtró para dar la sal HCl del alqueno (22,6 g, 98%).

Ejemplo 5

Ester de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[1-(4-fluoro-fenil)-metanoil]-bencílo

Método 5A. A una solución en agitación de la sal HCl del alqueno éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-but-1-enil]-bencílo (165 g, 0,337 mol) en H₂O (1100 ml), se añadió una solución de NaMnO₄ en H₂O (40 % v/v) (3,7 mol) a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantuvo entre 45-50°C. Una vez que la adición fue completa, se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró. El sólido filtrado se lavó con agua fría (3 x 150 ml), y el residuo sólido se agitó en acetona (2000 ml) y se filtró. Por evaporación se obtuvo la cetona cruda que se purificó por filtración a través de un cilindro de sílice (eluyente hexano:acetato de etilo 8:2) para dar la cetona del epígrafe como un compuesto puro (82 g, 75%). Punto de fusión = 81°C,

¹H NMR (DMSO-D₆): 0,9 (s, 9H), 5,1 (s, 2H), 7,35-7,5 (m, 3H), 7,65 (d, J = 7 Hz 1H), 7,8-7,9 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,1 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO-Dr₆): 26,5, 63,01, 113,183, 116,0, 116,36, 118,02, 129,35, 132,19, 132,58, 133,03, 133,18, 133,34, 135,98, 141,7, 163,62, 167,65, 176,87, 193,94.

Análisis calculado para C₂₀H₁₈NO₃F: C, 70,79; H, 5,35; N, 4,13. Encontrado: C, 70,49; H, 5,30; N, 4,07.

Ester de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[1-(4-fluoro-fenil)-metanoil]-bencilo

5 Método 5B. Se hizo burbujeante ozono en O₂ a través de una solución en agitación del alqueno éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-but-1-enil]-bencilo (38,0 g, 0,093 mol) en H₂O (1300 ml) y HCl concentrado (70 ml), con seguimiento de la reacción por HPLC. Durante la reacción, se formó un precipitado blanco, y al final de la reacción se filtró el sólido blanco, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar la cetona del epígrafe protegida como un compuesto 10 puro (22,5 g, 72%).

Ester de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[1-(4-fluoro-fenil)-metanoil]-bencilo

15 Método 5C. A una suspensión del alqueno éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[4-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-but-1-enil]-bencilo, H₂SO₄ (11,0 g, 0,022 mol) en agua (250 ml) y acetato de etilo (100 ml), se añadieron NaO₄ (30 g, 0,14 mol) y RuCl₃, hidrato (0,35 g). Se agitó la suspensión vigorosamente durante 16 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró a través de un cilindro de sílice. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua (50 ml). Por evaporación del disolvente en vacío se obtuvo el compuesto del epígrafe como un aceite que cristalizó en reposo. Rendimiento: 7,4 20 g (99%).

Ejemplo 6

Ester de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[1-(4-fluoro-fenil)-metanoil]-bencilo

25 Una solución de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio, preparada a partir de 4-fluorobromobenceno, (19,2 g, 0,11 mol) y limaduras de magnesio (3,2 g, 0,13 mol) en THF seco (100 ml), se añadió gota a gota a una suspensión de 5-cianoftalida (15,9 g, 0,1 mol) en THF seco (150 ml). La temperatura se mantuvo por debajo de 5°C. Una vez que la adición fue completa, se agitó la mezcla de reacción durante la noche 30 a temperatura ambiente.

35 Se añadió cloruro de pivaloilo (13,3 g, 0,11 mol) a la mezcla de reacción y la temperatura se elevó a 60°C durante 2 horas. La solución resultante se añadió a una solución saturada de NH₄Cl (100 ml, acuosa) y hielo (50 g). Se añadió éter dietílico (100 ml) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con NaOH 0,1 N (2 x 100 ml) y agua (100 ml) y la fase orgánica se secó con MgSO₄ (20 g). Por evaporación de los disolventes se obtuvo el compuesto del epígrafe crudo (29,8 g, 88%) como un aceite que fue considerado suficientemente puro para la siguiente reacción.

40 Por cristalización en EtOAc/n-heptano (1:9) se obtiene una muestra pura. El compuesto del epígrafe se obtiene como cristales de color blanco sucio.

Ejemplo 7

1-(3-Dimetilamino-propil)-1-(4-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-carbonitrilo, y su sal oxalato

45 A una solución de éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[1-(4-fluoro-fenil)-metanoil]-bencilo (28,5 g, 0,084 mol) en THF anhidro (150 ml) a 0°C, se añadió una solución de cloruro de 3-(N,N-dimetilamino) propil-magnesio (2,2 equivalentes) y se hizo seguimiento de la reacción por HPLC. Después de 1 hora a 0°C, se añadió cloruro de amonio saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un aceite, (28,0 g, pureza 87% por HPLC). La sal oxalato se obtiene por cristalización en acetona.

Ejemplo 8

55 *4-[1-(4-Fluoro-fenil)-metanoil]-3-hidroximetil-benzonitrilo*

60 Se añadió la cetona éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico y 5-ciano-2-[1-(4-fluoro-fenil)-metanoil]-bencilo (20 g, 0,061 mol) a metóxido de sodio recientemente preparado (0,25 g de sodio en 100 ml de metanol) y se agitó a temperatura ambiente (la HPLC indicó la desprotección completa). Se separó entonces el metanol a presión reducida, se disolvió en MTBE, se lavó con cloruro de amonio saturado y se secó (MgSO₄), y se concentró a presión reducida para dar la cetona desprotegida del compuesto del epígrafe (14,6 g).

Ejemplo 9

4-[4-Dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-1-hidroxi-butil]-3-hidroximetil-benzonitrilo

5 A una solución de la cetona 4-[1-(4-fluoro-fenil)-metanol]-3-hidroximetil-benzo nitrilo (15,0 g, 0,046 mol) en THF anhídrico a 0°C, se añadió una solución de cloruro de 3-(N,N-dimetilamino)propil-magnesio (2,2 equivalentes) y se hizo seguimiento de la reacción por HPLC. Después de 1 hora a 0°C, se añadió cloruro de amonio saturado, y la mezcla se extrajo con MTBE, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a presión
10 reducida para dar el compuesto del epígrafe como un aceite. (16,7 g (pureza 85 %)).

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

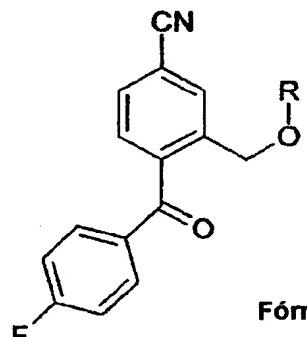
REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de citalopram que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula IV

5

10

15



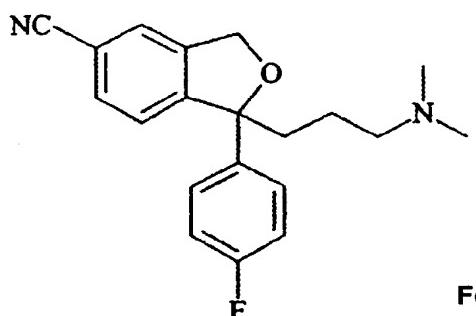
20

donde R es alquilo C₁₋₆, acilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo o arilsulfonilo, con un haluro de 3-(N,N-dimetilamino)propil-magnesio, preferiblemente cloruro de 3-(N,N-dimetilamino)-propil-magnesio, para dar citalopram

25

30

35



que se aísla como la base o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

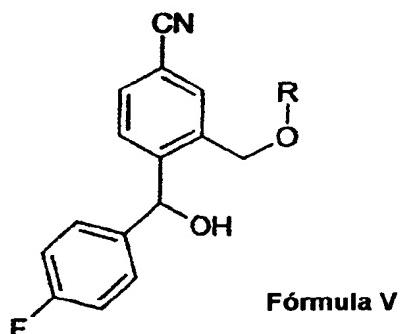
40

2. El método de la reivindicación 1, **caracterizado** porque el intermedio de la fórmula IV se prepara por oxidación del correspondiente compuesto de la fórmula V:

45

50

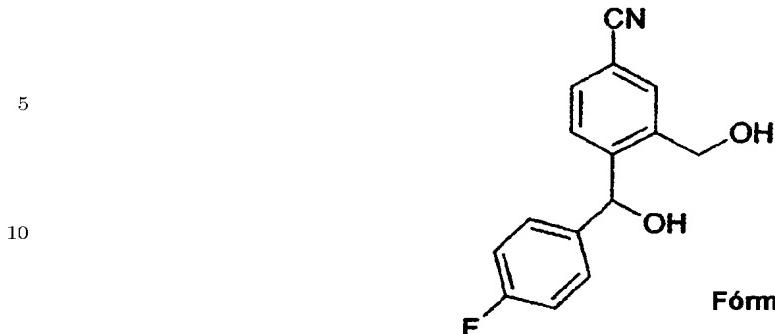
55



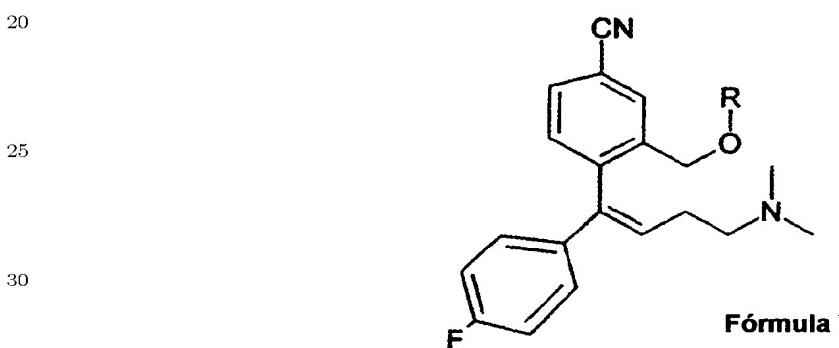
donde R es como se ha definido en la reivindicación 1.

60

3. El método de la reivindicación 2, **caracterizado** porque el compuesto de la fórmula V se prepara por medio de la protección del hidroximetilalcohol del (4-ciano-2-hidroximetilfenil)(4-fluorofenil)metanol de la fórmula VI:



15 4. El método de la reivindicación 1, **caracterizado** porque el intermedio de la fórmula IV se prepara por escisión oxidativa del correspondiente compuesto de la fórmula VII:

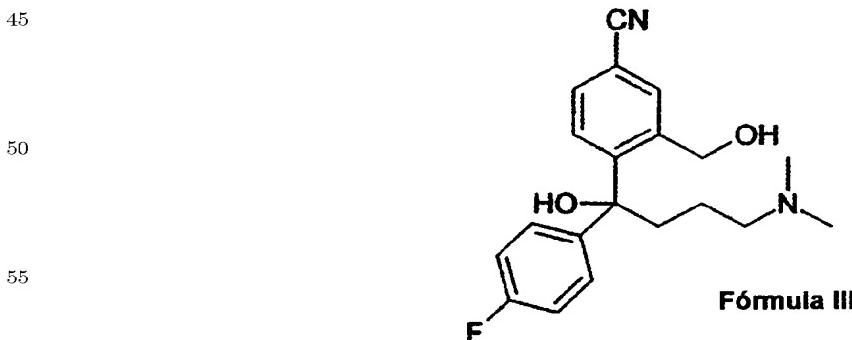


35 donde R es como se ha definido en la reivindicación 1.

35

5. El método de la reivindicación 4, **caracterizado** porque la escisión oxidativa del compuesto de la fórmula VII se efectúa por oxidación realizada preferiblemente por MnO_4^- (permanganatos), o por ozono, RuCl_3 , OsO_4 .

40 6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 4-5, **caracterizado** porque el intermedio alqueno de la fórmula VII se prepara por protección y deshidratación del correspondiente compuesto de la fórmula III:



60 donde el compuesto de la fórmula III es el R-enantiómero.

7. El método de la reivindicación 1, **caracterizado** porque el intermedio de la fórmula IV se prepara por la reacción de la 5-cianoftalida con un haluro de 4-fluorofenilmagnesio, preferiblemente bromuro de

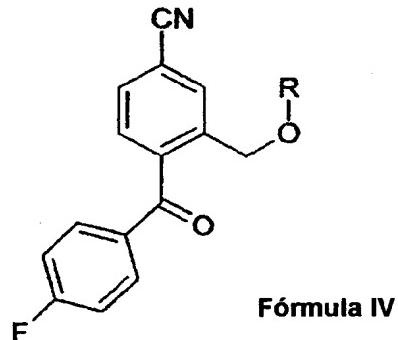
4-fluorofenilmagnesio, seguida por la reacción con R-X, para preparar el compuesto cetona de la fórmula IV, donde R es como se ha definido en la reivindicación 1 y X es un grupo lábil, preferiblemente R-X es cloruro de pivaloilo, cloruro de 3,5-dimetoxibenzoilo, yoduro de metilo, bromuro de etilo, cloruro de tosilo, Me_2SO_4 o MeSO_2Cl .

5

8. El método para la preparación del compuesto racémico de la fórmula III que comprende las etapas de

a) desproteger un compuesto de la fórmula IV

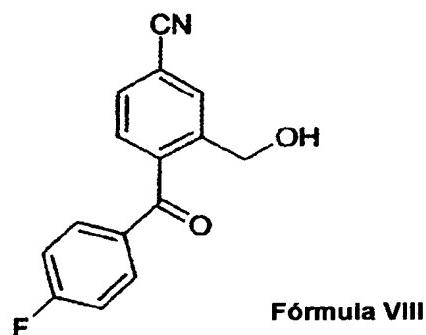
10



donde R es como se ha definido en la reivindicación 1

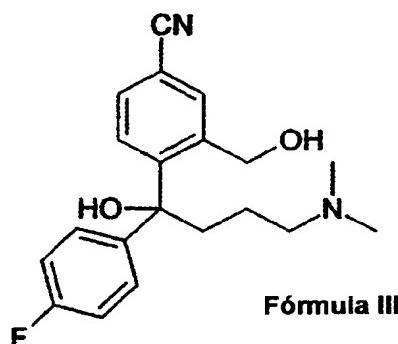
b) hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula VIII

30



con un haluro de 3-(N,N-dimetilamino)propil-magnesio, preferiblemente cloruro de 3-(N,N-dimetilamino)propil-magnesio, para preparar el compuesto racémico de la fórmula III

50

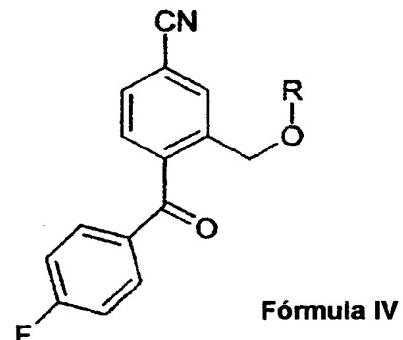


ES 2 169 709 A1

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde R es acilo, preferiblemente pivaloilo, acetilo o benzoilo opcionalmente sustituido.

10. Un compuesto de la fórmula IV:

5



donde R es alquilo C₁₋₆, acilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo o arilsulfonilo, preferiblemente pivaloilo, acetilo o benzoilo opcionalmente sustituido.

11. Una composición farmacéutica antidepresiva que contiene citalopram fabricado por el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

12. El uso de un intermedio de la reivindicación 10 para la preparación de citalopram o S-citalopram.

30

35

40

45

50

55

60



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- (11) ES 2 169 709
(21) N.º solicitud: 200150056
(22) Fecha de presentación de la solicitud: 25.10.1999
(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) Int. Cl.⁷: C07D 307/87, C07C 253/30, 255/56, A61K 31/343

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 9819511 A (LUNDBECK) 14.05.1998	1-12
A	EP 347066 A (LUNDBECK) 20.12.1989	1-12
A	EP 171943 A (LUNDBECK) 19.02.1986	1-12
X	US 4136193 A (BOGESO et al.) 23.01.1979, reivindicaciones 1,13.	11

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n°:

Fecha de realización del informe 23.05.2002	Examinador P. Fernández Fernández	Página 1/1
--	--------------------------------------	---------------